

NOVOSTI I AKTUALNOSTI
U KLINIČKOJ
PSIHOFARMAKOLOGIJI

LATEST TRENDS IN CLINICAL
PSYCHOPHARMACOLOGY

Psihofarmakoterapija u starijoj životnoj dobi

Psychopharmacotherapy in Elderly

Dragica Kozarić Kovačić, Dubravka Kocijan Hercigonja, Maja Bajs

Nacionalni centar za psihotraumu

Odjel za psihijatriju, KB Dubrava

10040 Zagreb, Av. Gojka Šuška 6

Sažetak Primjena lijekova u starijoj dobi zahtijeva specifičnu pažnju zbog niza fizioloških promjena povezanih sa starenjem, učestalog komorbiditeta i povećane osjetljivosti na neželjene reakcije na lijek. Najvažniji cilj farmakoterapije u starijih osoba s mentalnim poremećajem jest povećanje kvalitete života i odgađanje nesposobnosti za samostalni život. Osnovni principi uključuju individualno određivanje doze, pažljivu titraciju lijeka kod uvođenja i ukidanja terapije te kontinuirano praćenje učinkovitosti lijeka i potencijalnih neželjenih reakcija na lijek. Starije osobe često uzimaju više lijekova za različite poremećaje što povećava rizik od interakcije među lijekovima. Bitan dio racionalne farmakoterapije jest i procjena suradljivosti osobe starije dobi. Kliničke studije, koje se specifično odnose na liječenje skupine starijih osoba s mentalnim poremećajima, donedavno nisu bile učestale, najviše iz etičkih razloga. Stoga su podaci o učinkovitosti lijekova, osobinama djelovanja i nuspojava katkad limitirani. S obzirom na porast udjela starijih osoba u općoj populaciji, raste interes i potreba za evidence-based saznanjima o liječenju starijih osoba s mentalnim poremećajima.

Ključne riječi: psihofarmaci, starija životna dob

Summary Application of drugs in older age requires specific attention due to a series of physiological changes connected with ageing, frequent comorbidity and increased susceptibility to adverse reactions to drugs. The most important goals of pharmacotherapy in elderly people with mental disorders are the improvement of their quality of life and postponing the inability for independent life. The basic principles include individual dosage, careful drug titration at the beginning and ceasing of therapy, as well as the continuous follow-up of drug efficacy and potential adverse events. Elderly people often take several medications for various disorders, what increases the risk of drug interaction. A substantial part of rational pharmacotherapy is also the estimation of compliance. Clinical studies specifically dealing with treatment of elderly persons with mental disorders, have not been frequent up to now, mostly due to ethical reasons. Thus, the data on the drug efficacy, characteristics of action and side effects are sometimes limited. Having in mind the increase of elderly people in general population, there is a growing interest as well as need for evidence-based knowledge how to treat elderly patients with mental disorders.

Key words: psychopharmacological treatment, elderly

Psihofarmakoterapija je okosnica psihijatrijskog tretmana u skupini osoba starije životne dobi. Prednost farmakoterapije jest dostupnost lijekova ovoj skupini pacijenata, naviklih na uzimanje lijekova za ostale bolesti. Nedostaci farmakoterapije u starijoj dobi su učestalost neželjenih reakcija na lijekove, interakcije među lijekovima i interakcije lijeka s postojećom bolesti (1).

Prema studijama američke populacije, osoba starije dobi prosječno uzima četiri lijeka propisana na recept i dodatna četiri lijeka iz slobodne prodaje, dok štićenik doma za starije uzima devet lijekova (2). U starijih pacijenata, komplikacije zbog same farmakoterapije, važan su zdravstveni problem. U osoba dobi od 70 do 79 godina neželjene su reakcije na lijekove svih vrsta sedam

puta češće nego u osoba s 20-29 godina. Šestina svih hospitalizacija pacijenata iznad 70 godina povezana je s reakcijama u vezi s lijekom. Kliničke studije o djelovanju i nuspojavama psihofarmaka u starijoj dobi su nedostatne jer donedavno pacijenti starije dobi nisu bili uključivani u istraživanja.

Općenito se smatra da su u liječenju starijih osoba često dovoljne niže doze lijekova. No, sama za sebe, dob nije indikacija za modifikaciju doze. U obzir treba uzeti individualne karakteristike pacijenta, kao što je funkcija kardiovaskularnog i renalnog sustava te genetičke i stečene razlike u metabolizmu lijeka ili konstituciji, zajedno s karakteristikama lijeka (3). Uz racionalnu farmakoterapiju važna je suradnja s pacijentom i njegovom obitelji.

Nesuradljivost i neuzimanje terapije prema uputama glavni je problem psihijatrijskih pacijenata, a s dobi taj problem raste. Zdravstveni problemi vezani uz dob, uključujući ostale bolesti, u kombinaciji s fiziološkim promjenama u starosti, povećavaju učestalost neželjenih reakcija na lijek, a time i nesuradljivost (1).

Farmakokinetičke i farmakodinamičke promjene

Aдекватna su istraživanja farmakokinetike i farmakodinamike lijekova u starijih osoba relativno rijetka. U starijoj dobi promjene farmakokinetičkih i farmakodinamičkih obilježja lijeka nastaju zbog fizioloških promjena vezanih za dob i/ili postojanje ostalih (tjelesnih) poremećaja (3). Općenito su promijenjeni apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija lijeka (ADME). Premda se želučana sekrecija i cirkulacija u crijevima smanjuje s dobi, većina studija nije pokazala značajne razlike u apsorpciji psihofarmaka. Antacidi mogu smanjiti apsorpciju triciklika. U starijoj se dobi povećava masno tkivo, a smanjuje relativna količina vode i mišićna masa. Kako se većina psihofarmaka distribuira u masnom tkivu, volumen distribucije raste s dobi te rezultira produljenim poluživotom i akumulacijom lijeka. S dobi se smanjuje koncentracija proteina plazme, što utječe na povišenu koncentraciju lijeka u plazmi. Time se povećava učinkovitost, ali i toksičnost lijeka. Kod uzimanja više lijekova koji se vežu za proteine plazme i međusobno se potiskuju, lijek može dovesti do neželjenih reakcija i u uobičajenim dozama. Metabolizam lijekova promijenjen je zbog redukcije jetrene mase i cirkulacije. Studije sugeriraju da nema jedinstvene promjene sustava citokrom P450 izoenzima tijekom starenja. Na promjene metabolizma lijeka utječu genetički čimbenici, kao i interakcije lijekova. Smanjeni renalni klirens utječe na eliminaciju metabolita psihofarmaka i litija u starijih pacijenata te može doći do akumulacije lijeka s nejasnim kliničkim posljedicama. Prosječna se glomerularna filtracija smanjuje za 50% između 20. i 70. godine života. Trećina starijih osoba zadržava stabilnu renalnu funkciju.

Kod osoba starije dobi česta je redukcija homeostatskih mehanizama a kliničke se pojave (hipotenzija, problemi s gutanjem) mogu pogrešno protumačiti kao neželjena pojava lijeka (3).

Neurobiološke osnove starenja predmet su intenzivnog proučavanja. Dokazane su značajne promjene povezane sa starenjem u produkciji, metabolizmu i iskoristivosti neurotransmitera. Udio dopamina u bazalnim ganglijima može se smanjiti za 50% do 75. godine, dok su nalazi promjena sinteze GABA neujednačeni. Vjerojatno su najveće promjene tijekom starenja u sustavu ekscitatornih glutaminičkih aminokiselina. Razina monoaminooksidaze raste u mozgu i na periferiji te uzrokuje pojačanu razgradnju serotonina i noradrenalina. Smanjena razina dopamina i acetilkolina u starijoj dobi uzrokuje veću osjetljivost na nuspojave (ekstrapiramidne, antikolinergičke). Disregulacija NO sustava dovodi do promjena

neurotransmisije, povećane neurotoksičnosti i indukcije apoptoze te oštećenja neuroplastičnosti vezane uz funkcije pamćenja. Tijekom starenja mijenja se neuronalni odgovor i zbog promjene receptora (smanjenje sinaptogeneze, up-/down regulacije, promjene strukture). Starenje utječe i na funkciju neurotrofnih faktora (BDNF, NGF), što ima ulogu u apoptozi, koju prati sekundarna nekroza, kao osnovni mehanizam smrti neurona. Uz uvjet da žive dovoljno dugo, u svih ljudskih jedinki razviju se kumulativne neurodegenerativne promjene uzrokovane navedenim mehanizmima, uz posljedična kognitivna oštećenja (3).

Opće smjernice za farmakoterapiju osoba starije dobi s mentalnim poremećajem (4)

Povećana osjetljivost na lijekove u starijoj dobi javlja se zbog promjena farmakokinetike (ADME i vezanje proteina) i farmakodinamike (promjene neurona, vezanje na receptore). U osoba starijih od 70 godina javlja se dva puta više neželjenih reakcija na lijek nego u osoba ispod 50 godina, npr. posturalna hipotenzija zbog antipsihotika, dulja sedacija zbog hipnotika, povećana osjetljivost na antikolinergičke nuspojave lijekova i ostalo.

Redukcija jetrenog metabolizma i bubrežnog klirensa djelovat će na usporavanje farmakokinetike lijeka.

Većina je lijekova visoko lipofilna. U starijoj se dobi povećava omjer masnog tkiva, što povećava akumulaciju lijeka. Uz to, smanjeni metabolizam i izlučivanje rezultiraju produljenim poluživotom lijeka u organizmu (viša razina lijeka u krvi - veći učinak kod jednake doze, ali i veća toksičnost).

U terapiji se preporuča najniža djelotvorna doza lijeka. Treba početi s niskom dozom, uz laganu titraciju (start low and go slow). Dobro je izbjegavati kombinacije lijekova. Djelovanje lijeka i nuspojave treba pratiti redovito i učestalo.

Izbjegavati lijekove sa sedativnim i hipnotskim učinkom zbog povećanog rizika od pada. Metaanalize pokazuju da su psihofarmaci povezani s blagim povećanjem učestalosti padova starijih osoba.

Rabiti lijekove samo kada je nužno, odrediti terapijski cilj, pojednostavniti terapiju, rabiti najnižu učinkovitu dozu. Terapiju treba postupno ukinuti ako izostane jasan odgovor.

Lijekovi u terapiji anksioznih poremećaja

Anksiozni su poremećaji među najučestalijim mentalnim poremećajima u starijoj dobi, a uporaba lijekova s anksiolitičkim djelovanjem pet je puta veća u starijoj populaciji

u odnosu na opću populaciju (5). Zbog nedostatka kliničkih studija u starijih, sve se smjernice baziraju na studijama mlađe populacije ili kliničkom iskustvu. U liječenju anksioznih poremećaja u tradicionalnoj su uporabi benzodiazepini, triciklički antidepresivi, inhibitori MAO, dopaminski antagonisti, barbiturati, antikonvulzivi i antihistaminici. Noviji su se antidepresivi (SIPPS, SIPP-NS, antagonisti serotonininskih receptora) nedavno potvrdili kao prvi izbor u liječenju nekih anksioznih poremećaja i miješanih anksiozno-depresivnih stanja u mladima. Premda su kliničke studije starijih osoba rjeđe, klinička iskustva sugeriraju slične rezultate i prednosti novih antidepresiva, pogotovo s obzirom na povoljniji profil nuspojava. Neki se stariji anksiolitici danas rjeđe rabe (barbiturati, meprobamat), uglavnom kao alternativa u rezistentnih pacijenata (6).

Nekoliko je značajnih čimbenika vezano za farmakologiju anksioznih stanja starijih osoba, uključujući komorbidne bolesti, polipragmaziju i fiziološke promjene povezane sa starenjem. Rizik od neželjenih pojava na lijek veći je nego kod mladih. Starije osobe češće imaju već postojeće somatske bolesti koje se mogu pogoršati zbog uzimanja anksiolitika. Neke somatske bolesti mogu maskirati kliničku sliku ili proizvesti anksiozne simptome. Iz tih je razloga bitna procjena cjelokupnoga zdravstvenog stanja starijeg pacijenta, kao i ostalih lijekova koje uzima zbog moguće interakcije. Zbog smanjene apsorpcije i vezanja za proteine plazme, povećanog volumena distribucije lipofilnih lijekova, smanjene jetrene i bubrežne funkcije eliminacija lijeka je usporena, a metabolizam manje djelotvoran nego u mladima. Kronične bubrežne, jetrene ili srčane bolesti mogu usporiti klirens lijeka (5).

Benzodiazepini

Benzodiazepini su najčešće propisivani lijekovi u starijoj dobi, koji ostaju i glavni lijekovi izbora za akutne simptome anksioznih poremećaja, a lijek su izbora za generalizirani anksiozni poremećaj (1). Studije pokazuju učinkovitost benzodiazepina u paničnom i opsesivno-kompulzivnom poremećaju. Starije su osobe općenito osjetljivije na terapijsko i toksičko djelovanje benzodiazepina. Preporučuju se niže doze, jer toke preporučene u mladima mogu u starijih izazvati toksički učinak. Ova skupina lijekova je djelotvorna zbog brzog djelovanja i relativno blagog učinka na kardiovaskularni status.

Potencijalne komplikacije dugotrajne uporabe benzodiazepina u starijih su dnevna pospanost, kognitivne smetnje i konfuznost, poremećaj psihomotorike i rizik od pada (i ozljeda), depresija, paradoksalne reakcije, amnestički sindrom, respiratorni problemi, zlouporaba i ovisnost te apstinencijski sindrom. Iz tih razloga, uporaba benzodiazepina, dulje od nekoliko tjedana, nije preporučljiva (7).

Odluka o tipu benzodiazepina ovisi o poluživotu, potenciji i metaboličkom putu. Benzodiazepini s dugim poluživotom mogu se akumulirati (diazepam, flurazepam, klordiazepoksid). Zato su za starije osobe pogodniji

benzodiazepini s kraćim poluživotom (lorazepam, oksazepam, temazepam). Iako svi benzodiazepini imaju slično djelovanje, oni s većom potentnošću, kao klonazepam i alprazolam, lijek su izbora u paničnom poremećaju. Benzodiazepini s nižom potentnošću izazivaju jaku sedaciju u terapijskim dozama (9). Klonazepam se preporučuje i u opsesivno-kompulzivnom poremećaju.

Terapija održavanja beznodiazepinima u liječenju anksioznih poremećaja jest diskutabilna zbog potencijalnih komplikacija dugotrajne uporabe. Svedjedno, stariji pacijenti koji uzimaju benzodiazepine dulje vrijeme (više od 6 mjeseci) nisu rijetki u svakodnevnoj praksi. S obzirom na to da su noviji antidepresivi pokazali učinkovitost u anksioznim poremećajima, trebalo bi procijeniti potrebu promjene terapije s benzodiazepina na antidepresiv. Benzodiazepine treba postupno ukidati radi izbjegavanja apstinencijskih simptoma. S druge strane, zbog odgodenog terapijskog učinka antidepresiva, u prvih nekoliko tjedana paralelna uporaba benzodiazepina može povoljno djelovati na intenzivne anksiozne simptome.

Za panični poremećaj s jakom anticipacijskom anksioznošću, preporučuje se alprazolam 0,25 mg tri puta na dan uz titraciju do terapijske doze. Klonazepam je jednako potentan, ali ima dulji poluživot. Starijim anksioznim pacijentima može se dati 0,25 mg klonazepama dva puta na dan, uz opreznu titraciju. Nakon nekoliko tjedana, preporučuje se postupno ukidanje benzodiazepina, a pacijent može nastaviti uzimati antidepresiv. Benzodiazepini imaju srednji učinak na anksioznost i agitaciju povezanu s demencijom, no mogu uzrokovati sedaciju, kognitivno pogoršanje i ataksiju te paradoksalnu dezinhibiciju i agitaciju (5).

Normalne se doze oksazepama za odrasle mogu rabiti jer nema očitih klinički signifikantnih farmakokinetičkih promjena u starijih. Može nastati minimalna akumulacija, u odnosu na diazepam. Oksazepam se smatra lijekom izbora kod starijih. Preporučuju se niže doze diazepam u starijih, zbog varijabilnih reakcija. Diazepam već od 2,5 mg može uzrokovati značajno oštećenje pamćenja, redukciju psihomotorike i sedaciju kod starijih. Dozu lorazepama, i kao hipnotika i anksiolitika, treba vjerojatno lagano sniziti. Preporučuju se i niže doze alprazolama (poluživot može biti duži kod starijih muškaraca, ali ne u žena).

Ostali lijekovi u terapiji anksioznih poremećaja

Meprobamat, kao anksiolitik, sedativ i hipnotik te u terapiji delirantnih stanja, nije terapija prvog izbora zbog nuspojava. U rezistentnim slučajevima potrebna je pažljiva titracija i niže doze za starije osobe (400-800 mg/dan).

β-adrenergički blokatori (propranolol, atenolol) mogu se rabiti u terapiji anksioznih poremećaja. Na njih se jednako odnosi preporuka niže doze i pažljive titracije, zbog učestalijih nuspojava (8).

Lijekovi u terapiji nesanice

Općenito, preporuke u vezi s farmakoterapijom nesanice u starijih pacijenata uključuju uporabu reducirane doze lijekova. Preporučena doza jest pola doze od doze za mlađe pacijente. Izbor lijekova s djelovanjem na spavanje, benzodiazepina (preporuke vidjeti gore) ili ostalih, ovisi o tipu nesanice. Brzodjelujući lijekovi su korisni za uvođenje u san. Kratkodjelujući i srednjedjelujući lijekovi preporučuju se za održavanje sna. Treba uzeti u obzir i mogućnost interakcije s ostalim lijekovima. Konsenzus za liječenje nesanice u pacijenata s demencijom još nije postignut (9).

Lijek iz skupine sedativa/hipnotika indiciran je za kratkotrajnu primjenu prolazne nesanice. Dugotrajna uporaba može rezultirati ovisnošću, smanjenjem djelovanja, nesanicom ovisnom o lijeku te "rebound" nesanicom i noćnim morama kada se lijek ukine (10, 11). U slučaju nedijagnosticirane apneje u spavanju, hipnotik može povećati frekvenciju, trajanje i težinu apnoične epizode. Dnevne nuspojave su poremećaj kognicije, usporena psihomotorika i ozljede zbog padova. Treba se držati preporuke o povremenoj i kratkotrajnoj primjeni.

Za teškoće usnivanja, učestalo noćno buđenje i rano jutarnje buđenje preporučuju se nitrazepam (do 5 mg), midazolam (7,5 mg), flurazepam (15 mg). Zolpidem se preporučuje kod teškoća usnivanja (5-10 mg).

Produženi poluživot i visoka akumulacija nitrazepama zahtijevaju niže doze. Stabilna doza može se doći za 4-5 dana u starijih. Povećane dnevne kognitivne promjene i nuspojave središnjega živčanog sustava mogu se javiti već kod 5 mg/dan. Studije pokazuju efikasnost 5 mg/dan (snižena doza) zolpidema kao djelotvornog hipnotika bez stalnog učinka na pamćenje, psihomotoriku i dnevnu pospanost (12, 13). U novije se vrijeme važnost pridaje alternativnim metodama rješavanja nesanice (higijena sna).

Lijekovi u terapiji depresivnih poremećaja

Cilj liječenja depresije u kasnijoj životnoj dobi uključuje smanjenje i nestanak depresivnih simptoma i prevenciju relapsa bolesti (14, 15). Starije osobe uglavnom povoljno reagiraju na terapiju antidepresivima poput mladih, ali odgovor na terapiju može biti sporiji, a relapsi češći, osobito u osoba starijih od 70 godina (5, 16). Kod promjene terapije uočen je sporiji odgovor na alternativni antidepresiv (17).

Prednosti tricikličkih antidepresiva (amitriptilin, klomipramin) (TCA) jesu efikasnost, predvidljiva kinetika i jednostavno doziranje. Nedostaci su česte nuspojave: kognitivne promjene, konfuzna stanja, delirij, sedacija, ortostaza, konstipacija, tahikardija, suhoća usta i retencija urina (5). Zbog promjena u elektrokardiogramu potreban je oprez u pacijenata s kardiovaskularnim bolestima (18). Triciklički antidepresivi pojačavaju djelovanje

diuretika, a smanjuju djelovanje α -adrenergičkih agonista. Preporučuje se niža početna doza tricikličkih antidepresiva zbog potencijalnog razvoja kognitivnih i centralnih antikolinergičkih nuspojava. Kod osoba s poremećajem jetrene funkcije koncentracije lijeka u serumu i kod standardnih doza mogu biti povišene.

U primjeni tetracikličkih lijekova jednako se preporučuju niže početne doze (maprolitin, trazodon). Poluživot trazodona povećan je u starijih muškaraca, ali ne i u starijih žena (10).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) podjednako su djelotvorni kao i triciklički antidepresivi, uz povoljniji profil nuspojava (19 - 21). Manja učestalost nuspojava omogućuje adekvatno doziranje i dugotrajnu uporabu. SSRI mogu uzrokovati lakše oblike ortostatske hipotenzije, kognitivne promjene, antikolinergičke i kardiovaskularne nuspojave. Posebno je povoljno što se daju u jednoj dnevnoj dozi, nije potrebno značajnije prilagođavanje doze i sigurni su pri predoziranju. Nuspojave SSRI su mučnina, glavobolja, nemir, seksualne disfunkcije, nesanica i bradikardija. Klirens i poluživot sertralina u plazmi može biti povećan kod starijih osoba do 40%, ali to ne zahtijeva korekciju doze. Fluoksetin i fluoksamin ne pokazuju farmakokinetičke razlike kod starijih osoba. Preporučuju se niže početne doze paroksetina (10 mg), sertralina (25 mg) i fluoksetina (10 mg) u starijih osoba. Polagana titracija lijeka smanjuje mogućnost javljanja neželjenih reakcija. Potreban je oprez zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima (djelovanjem na citokrom P450 enzimatski sustav) (22 - 24).

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI) djelotvorni su u terapiji depresije, no rijetko se rabe u starijih osoba zbog nuspojava. Osobito su učinkoviti u rezistentnih depresija. Imaju slabe antikolinergičke nuspojave i ne djeluju na srčanu provodljivost. Mogućnosti nepovoljnih interakcija s hranom smanjuju se edukacijom pacijenata i osoblja. Neželjene reakcije su hipo-/hipertenzija te nesanica i pospanost. Moklobemid (RIMA), premda nije prvi lijek izbora, učinkovit je i siguran antidepresiv, s vjerojatnim blagotvornim učinkom na kognitivne funkcije (25).

U starijih je osoba klirens venlafaksina (selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i serotonina) reduciran za 15%, vjerojatno zbog redukcije renalne funkcije, no ne smatra se da je nužna prilagodba doze. Od nuspojava u starijih je učestala posturalna hipotenzija (10, 26).

Reboksetin (selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina) ne izaziva nuspojave u starijih ljudi značajnije nego kod mladih, iako ima nekih dokaza o povišenoj razini lijeka u plazmi u nekih starijih osoba. Opisani su slučajevi tahikardije i odgođeno smanjenje razine kalija. Starije osobe slabije konstitucije trebaju vjerojatno nižu dozu lijeka (10).

Podaci studija o tianeptinu sugeriraju da bi mogao imati dodatno povoljan učinak u pacijenata starije dobi u liječenju depresije, osobito s pridruženom anksioznošću. Najčešće nuspojave su mučnina, konstipacija, abdominalna bol, glavobolja, vrtoglavica i promjena sna. Antikolinergički učinci su rjeđi nego kod triciklika. Dozu

lijeka treba smanjiti kod starijih pacijenata i pacijenata s poremećenom renalnom funkcijom (10, 27).

Liječenje psihotične depresije u starijoj životnoj dobi uključuje kombinaciju antidepresiva i antipsihotika. Depresija sa psihotičnim simptomima (deluzije, halucinacije) čest je uzrok suicida starijih osoba. U nekim slučajevima, starije osobe teško podnose kombiniranu terapiju (5).

Učestalo obilježje depresije kod starijih osoba jest komorbiditet s tjelesnim bolestima. Antidepresivi su učinkoviti u terapiji depresije koja se javlja uz inzult (28), Parkinsonovu bolest, Alzheimerovu bolest, tumore, infarkt miokarda, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, artritis i druge bolesti. Sve su češći anegdotalni izvještaji o uporabi psihostimulansa poput metilfenidata za kratkoročni tretman depresivnih simptoma u pacijenata s izraženom tjelesnom bolesti (10).

U liječenju depresije s kognitivnim promjenama treba znati da kognitivne promjene mogu biti posljedica same depresije i/ili drugih stanja. Kognitivne promjene u starijih osoba mogu biti reakcija na antikolinergički učinak lijekova. U tim se slučajevima preporučuju antidepresivi sa slabo izraženim antikolinergičkim učinkom, poput SSRI (29).

Stabilizatori raspoloženja

Liječenje bipolarnog poremećaja u starijih osoba jednako je tretmanu mladih osoba. Potrebno je obratiti pozornost na moguće neurološke uzroke te stanja uzrokovana lijekovima i drugim tjelesnim bolestima. Litij je i dalje lijek prvog izbora u liječenju manije kod starijih osoba, premda neki stručnjaci prednost daju valproatu. Stariji pacijenti trebaju 30-60% nižu dozu litija za postizanje adekvatne koncentracije u plazmi, zbog smanjene glomerularne filtracije. Snižanje početne doze može reducirati nuspojave (delirij i poremećaj funkcija malog mozga). Litij može inducirati tremor te pogoršati ili dovesti do iatrogene Parkinsonove bolesti. Litij može pogoršati kognitivno funkcioniranje te uzrokovati sinusatrijalni blok, osobito u kombinaciji s β -adrenergičkim antagonistima. Razinu litija u plazmi mogu povisiti tiazidski antiuretici i nesteroidni antireumatici (10).

Antikonvulzivi su učinkoviti u terapiji manije u starijoj dobi (30). Malobrojna istraživanja u pacijenata starije dobi navode prednosti antikonvulziva kod rizika od toksičnosti litija i onih terapijski rezistentnih na litij. Pri izboru antikonvulziva kod pacijenata starije dobi poželjno je izbjeći lijekove koji se izlučuju putem bubrega (gabapentin). Antikonvulzivi koji se metaboliziraju preko jetre, poput valproata, karbamazepina i lamotrigina, podložniji su genskim različitostima, a manje dobi pacijenta. Pospanost i sedacija, česte nuspojave valproata i karbamazepina, vezane su uz dozu lijeka. Pacijenti se adaptiraju na pospanost, pri čemu pomaže polagano povišavanje doze lijeka. Glavne nuspojave valproata su gastrointestinalne smetnje i ataksija, a karbamazepina ataksija i konfuzija. Rjeđe, karbamazepin može uzrokovati hiponatriemiju. Karbamazepin djeluje na srčanu provodljivost i može potencirati postojeću srčanu bolest.

U približno 0,4% pacijenata koji uzimaju valproat i 2% pacijenata koji uzimaju karbamazepin razvije se leukopenija. Razvoj leukopenije najčešći je tijekom prvih dvaju tjedana tretmana. Periodička kontrola krvne slike je preporučena, osobito u ranim fazama liječenja. Prije liječenja karbamazepinom i valproatom potrebno je učiniti jetrene i hematološke testove. Valja kontrolirati razinu karbamazepina u krvi (31).

Poluživot fenobarbitala u plazmi produžen je kod starijih osoba zbog smanjenog metabolizma te se doza mora sniziti. Fenitoin može uzrokovati teže nuspojave i toksičnost kod starijih osoba, osobito kod onih s hipoalbuminemijom i bubrežnim bolestima. Redukcija doze fenitoina od gotovo 20% i pažljivo monitoriranje često je nužno u osoba starijih od 60 godina (32).

Lijekovi u terapiji psihotičnih poremećaja

Liječenje psihotičnih poremećaja osoba starije dobi jednako je liječenju mladih osoba, uz neke bitne preporuke. Osobe starije životne dobi različito reagiraju na terapiju antipsihoticima, osjetljivije su na nuspojave a često imaju komorbidne zdravstvene probleme, što pridonosi riziku od razvoja interakcija s drugim lijekovima. Antipsihotici se često propisuju u starijoj dobi u različitim kliničkim situacijama. Prema nekim izvještajima, najmanje 30% štićenika doma za starije uzima antipsihotik, često bez jasnog psihijatrijskog simptoma ili dijagnoze te uz ograničeno praćenje djelovanja lijeka. Kako su kontrolirane kliničke studije gerijatrijske populacije rijetke - strategije doziranja, profil nuspojava, prediktori kliničkog odgovora, profilaktička uporaba, terapija održavanja i neželjene reakcije na dugotrajnu terapiju antipsihoticima - nisu precizno utvrđene. Indikacije za primjenu antipsihotika u starijoj dobi zahtijevaju jasnu identifikaciju ciljanih simptoma i njihovo pažljivo praćenje (33).

Interpretacija rezultata postojećih kliničkih studija o antipsihoticima u starijoj dobi otežana je zbog neuspjeha studija da se usredotoče na klinički jasne sindrome te zbog visokih odgovora na placebo.

Individualne farmakokinetičke i farmakodinamičke promjene povezane sa starenjem imaju značajan utjecaj na odnos doze antipsihotika i kliničkog odgovora. Smanjeno vezanje za proteine plazme, smanjen metabolizam jetre te promjene u gustoći neuroreceptora i koncentracije neurotransmitera povećavaju djelotvornost antipsihotika. Studije pokazuju da je koncentracija antipsihotika u plazmi kod pacijenata iznad 60 godina 2 do 3 puta viša nego u mladih koji uzimaju jednaku dozu lijeka, iako se sve studije u tom ne slažu. Vrijeme reakcije na antipsihotik dulje je nego u mladih osoba (5).

Kod doziranja antipsihotika općenito se preporučuje niska inicijalna doza antipsihotika, uz pažljivu titraciju pri povišenju doze. Podaci o prethodnom uzimanju antipsihotika i individualni klinički odgovor te osjetljivost na neželjene reakcije najvažniji su u izboru antipsihotika. Preporučuje

se izbjegavanje niskopotentnih antipsihotika i kombinacija antipsihotika. Većina starijih pacijenata dobro podnosi oralne doze antipsihotika jedanput na dan. Kod nekih će se pacijenata razviti manje neželjenih reakcija na lijek ako višekratno uzimaju niže doze (niži vršak koncentracije u krvi). Zbog individualnih razlika u kliničkom odgovoru na antipsihotik potrebno je kontinuirano praćenje djelovanja lijeka i prilagođavanje doze. Neke promjene, kao poboljšanje sna, mogu se očekivati u nekoliko dana. Djelovanje na deluzije i poremećaj mišljenja može se očekivati nakon 6 do 8 tjedana (34).

Deluzije, halucinacije i poremećaj mišljenja u sklopu postojeće shizofrenije mogu biti manjeg intenziteta u pacijenata iznad 65 godina pa će potrebna doza antipsihotika biti najčešće niža nego u mladih. Ako su dominantni negativni simptomi, indiciran je atipični antipsihotik. Prema nekim studijama, kod starijih je pacijenata rizik od relapsa bolesti manji no, kako prediktori relapsa nisu utvrđeni, preporuča se praćenje. Jednake su preporuke za shizofreniju s kasnim početkom (15% pacijenata ima prvu epizodu nakon 45. godine) te sumanuti poremećaj. U poremećaju raspoloženja sa psihotičnim simptomima preporučuje se kratkotrajna primjena antipsihotika do remisije psihotičnih simptoma, a primarna je terapija antidepresivima ili stabilizatorima raspoloženja (35).

Oprilike 30 do 40% pacijenata s Alzheimerovom i ostalim demencijama ima deluzije i/ili halucinacije, a najmanje 25% pokazuje agresivno ili agitirano ponašanje (36, 37). Deluzije kod starijih povoljno reagiraju na antipsihotike u niskim do srednjim dozama. Oko dvije trećine agitiranih pacijenata reagira na antipsihotike, iako odgovor može biti skroman, a neki pacijenti uopće ne reagiraju. Smatra se da nema značajnih razlika među različitim antipsihoticima u djelovanju na te simptome. Kod pacijenata s delirijem potrebna je pažljiva procjena cjelokupnog stanja, uključujući neurološki status i laboratorijske pretrage. Antipsihotici se, u delirantnim stanjima,

rabe samo kada je nužno, jer imaju ograničen učinak, izazivaju visoku učestalost nuspojava te mogu pridonijeti daljnjem razvoju mentalnih promjena i maskirati kliničku sliku. Premda se rabe u terapiji agitiranih i agresivnih stanja, benzodiazepini imaju značajne nuspojave i mogu dovesti do paradoksalnog pogoršanja. Katkad se daju β -adrenergički antagonisti (propranolol), buspiron i trazodon.

Atipični antipsihotici imaju povoljniji profil nuspojava te djelovanje na serotoninergički sustav pa bi mogli imati i važnu ulogu u liječenju psihotičnih i agresivnih stanja i u starijih osoba (38). Iako je kliničko iskustvo u liječenju starijih osoba atipičnim antipsihoticima u porastu, potrebne su daljnje kontrolirane kliničke studije gerijatrijske populacije, uključujući osobe s komorbiditetom (npr. tjelesne bolesti).

Optimalan raspon doziranja antipsihotika je širok pa je potrebna pažljiva individualna procjena (tablica 1). Preporuke se odnose na lijekove s antipsihotičkim učinkom koji su najčešće navode u kliničkim studijama starijih osoba s mentalnim poremećajima.

Za fenotiazine je preporučena polovina do trećine doze za odrasle, uz poseban oprez kod pacijenata osjetljivijih na razvoj ekstrapiramidnih nuspojava. Koncentracija tioridazina u krvi dva je puta viša nego u mladih, uz učestalu ortostatsku hipotenziju i suha usta. Klorpromazin, osim u vrlo niskim dozama, treba izbjegavati.

Za butirofenone se preporučuju niže početne doze zbog povećanog intenziteta nuspojava, koje uključuju presediranost, hipotenziju i respiratornu depresiju, te ekstrapiramidne nuspojave. Za liječenje agitacije daju se viskopotentni antipsihotici u niskim (haloperidol 1 do 2 mg na dan) ili vrlo niskim dozama (haloperidol 0,25 do 0,5 mg na dan). Neželjene reakcije javljaju se na doze haloperidola iznad 2 mg na dan. Potrebna je značajno niža koncentracija antipsihotika za kontrolu agitacije nego kod liječenja shizofrenije.

Tablica 1. Antipsihotici (3)

Antipsihotik	Terapijski raspon u starijih mg/dan	Nuspojave - nema, + srednje, +++ jače		
		antikolinergičke	ekstrapiramidne	hipotenzija
klorpromazin	10-300	+++	+	+++
tioridazin	10-300	+++	+	+++
flufenazin	0.5-5	+	+++	+
haloperidol	0.5-5	+	+++	+
klozapin	12.5-200	+++	-	+++
risperidon	0.5-5	+	+	+
olanzapin	2.5-20	++	-	+
kvetiapin	25-250	+	-	+

Klozapin je učinkovit već u niskim dozama (12,5 do 100 mg na dan). Potrebna je pažljiva titracija i monitoriranje. Nuspojave, sve do nepodnošljivosti lijeka, mogu se javiti već pri niskim dozama. Pojačan oprez zbog agranulocitoze.

Risperidon (Risset, PLIVA) dobre je djelotvornosti i podnošljivosti uz pažljivu titraciju od 0.5 mg (dva puta na dan ili manje) do 2 - 3 mg na dan. Parcijalno se metabolizira u aktivni metabolit, a niže su doze potrebne samo ako postoji jetreno oštećenje (39).

Olanzapin je dobre djelotvornosti i podnošljivosti. Rutinski nije nužna niža početna doza olanzapina od 5 mg/dan. Kod nekih je pacijenata potrebna zbog 50% dulje srednje eliminacije poluživota, a klirens je lagano smanjen u zdravih starijih pacijenata. Mogu se javiti prolazna sedacija i somnolencija.

Kvetiapin ima dobru podnošljivost i kliničku djelotvornost, a uobičajene su nuspojave su somnolencija, vrtoglavica i posturalna hipotenzija te ortostatska hipotenzija. Početna je doza 25 mg/dan, a povisuje se 25-50 mg/dan jer je srednji klirens kvetiapina kod starijih pacijenata 30-50% niži nego u mladih (40).

Depo preparati (haloperidol, flufenazin) mogu biti uspješni u terapiji održavanja u shizofreniji, pogotovo u slučajevima nesuradnje sa starijim pacijentom. Niža inicijalna doza i pažljiva titracija nužne su zbog povećane intramuskularne apsorpcije i produljenog klirensa (5, 10, 41).

Neželjene reakcije na antipsihotike

Stariji pacijenti češće imaju nuspojave na antipsihotike od mladih (tablica 2), a najosjetljiviji su na antikolinergičke nuspojave, hipotenziju i ekstrapiramidne nuspojave te imaju povećan rizik od tardivne diskinezije, što se objašnjava promjenama u neurotransmisiji i reduciranim homeostatskim mehanizmima. Neki atipični antipsihotici mogu biti jednako djelotvorni uz manje nuspojave nego dopaminski antagonisti, ali su iskustva u liječenju starijih osoba još nedovoljna, pogotovo kod osoba s komorbidnim zdravstvenim problemima (28).

Zbog učestalog uzimanja više lijekova zajedno i mogućnosti interakcija nužna je revizija lijekova koje osoba starije dobi uzima (42). Farmakokinetičke promjene povećavaju intenzitet neželjenih pojava koji se sumira. Pretjerana sedacija, hipotenzija i ekstrapiramidni sindrom očekuju se u prvim danima terapije, dok se rigiditet i poremećaji držanja očekuju unutar 6 tjedana.

Antikolinergički kognitivni simptomi mogu zamutiti kliničku sliku i dodatno pogoršati postojeći kognitivni deficit.

U starijih osoba češće se razvijaju akutne ekstrapiramidne nuspojave, pogotovo tremor. Postojanje rigidnosti ili tremora prije antipsihotičke medikacije povećava mogućnost razvoja jatrogenog parkinsonizma. Općenito se smatra da se ekstrapiramidni simptomi razvijaju u do 80% pacijenata na antipsihotičkoj terapiji, a mogu se javiti i nakon nekoliko mjeseci terapije održavanja. Akutni ekstrapiramidni simptomi uglavnom se ne javljaju na terapiji atipičnim antipsihoticima. Akatizija se često može pogrešno zamijeniti agitacijom u dementne osobe. Starija je dob najvažniji rizični čimbenik za razvoj tardivne diskinezije. Nedavna studija o kumulativnoj incidenciji pokazuje da se tardivna diskinezija u pacijenata nakon 45. godine života javlja u 26% nakon prve godine liječenja, 52% nakon druge godine liječenja i 60% nakon treće godine liječenja tipičnim antipsihoticima. U starijih pacijenata razvija se tardivna diskinezija brže nego u mladih, a klinička se slika rjeđe povlači. Iako se ne očekuje da atipični antipsihotici uzrokuju tardivnu diskineziju, potrebne su longitudinalne studije. U starijih osoba, pogotovo onih s tjelesnom slabošću i/ili konkurentnom bolešću koji uzimaju tipične antipsihotike, može se razviti maligni neuroleptički sindrom, s potencijalnim fatalnim ishodom. Glavne kardiovaskularne nuspojave na antipsihotike u starijih su hipotenzija i tahikardija. Ortostatska hipotenzija povećava rizik od pada i ozljeda.

Interakcije s drugim lijekovima

Interakcije s drugim lijekovima ovise o rasponu farmakokinetičkog djelovanja, genetičkom polimorfizmu enzimskih sustava i metaboličkim putovima. Inhibitorne interakcije mogu sniziti klirens antipsihotika 50%, dok indukcija

Tablica 2. Najvažnije nuspojave antipsihotika u starijoj dobi (3)

Antikolinergičke nuspojave	Kognitivne promjene (poremećaji pažnje i pamćenja), poremećaj ponašanja, delirij, suha usta, zamagljen pogled, konstipacija, retencija urina, tahikardija, egzacerbacija glaukoma uskog kuta
Akutni ekstrapiramidni sindrom	Rigidnost, bradikinezija, tremor, distonija, akatizija
Tardivni poremećaji pokreta	Tardivna diskinezija, tardivna distonija, tardivna akatizija
Kardiovaskularne nuspojave	Hipotenzija, tahikardija, promjena EKG-a (nespecifične promjene T-vala, povišen QT-interval)
Ostale nuspojave	Sedacija, pad, kognitivne promjene, povišena koncentracija prolaktina, seksualna disfunkcija, povećanje težine, neuroleptički maligni sindrom, povećanje jetrenih enzima, žutica, hiponatriemija, epileptički napad, fotosenzitivnost, retinopatija, agranulocitoza, nazalna kongestija

enzimskih sustava može podvostručiti klirens. Može se javiti učinak dodatne medikacije, pa je npr. povišena koncentracija triciklika u krvi ako se uzimaju zajedno s antipsihoticima (tablica 3).

Lijekovi za demenciju

Trenutne terapijske opcije za Alzheimerovu demenciju uključuju inhibitore kolinesteraze takrin i donepezil, te uskoro rivastigmin i galantamin. Zbog hepatotoksičnosti, terapija takrinom zahtijeva monitoriranje jetrenih funkcija. Terapija donepezilom ne dovodi do problema specifičnih za stariju dob. Terapija rivastigminom zahtijeva pažljivu titraciju radi izbjegavanja nuspojava. Kolinergički agonisti nisu pokazali učinkovitost, a razvijaju se novi lijekovi koji djeluju na kolinergički sustav. Iako se antioksidanti, selegilin, protuupalni lijekovi i estrogini reklamiraju u cijelom svijetu, nisu indicirani za demenciju niti su pokazali specifično djelovanje na kogniciju te je zasada njihovo djelovanje u tim indikacijama nedovoljno dokazano. Iako ni jedan trenutačno dostupan lijek nije dramatično popravio kognitivna oštećenja u Alzheimerovoj demenciji, svi su klinički rezultati značajni. Učinkovitost i nuspojave

tih lijekova u ostalim tipovima demencije treba tek pokazati.

Zaključak

Farmakoterapija mentalnih poremećaja u osoba starije životne dobi ima značajne prednosti, ali i nedostatke. Sumarni učinak fizioloških promjena u starenju, komorbiditeta i uzimanje više vrsta lijekova zajedno, može djelovati na promjenu farmakodinamike i farmakokinetike lijekova te povećanu osjetljivost na neželjene reakcije na lijek. Još nedovoljni broj kliničkih studija, problem heterogenosti skupine i mješovitost kliničkih slika upućuju na potrebu daljnjih istraživanja i stvaranja jasnijeg konsenzusa stručnjaka o uporabi psihofarmaka u starijih osoba. Osnovna je smjernica individualno doziranje lijeka prema cjelokupnom statusu osobe starije dobi (mentalnom i tjelesnom), a često se preporučuju niže doze psihofarmaka (od doza za mlade) i za akutna stanja i terapiju održavanja. Titracija doze kod uvođenja lijeka, prilagođavanja doze i ukidanja lijeka treba biti postupna. Potrebno je kontinuirano i učestalo praćenje kliničkog učinka lijeka, pojave neželjenih reakcija na lijek

Tablica 3. Interakcije antipsihotika s ostalim psihofarmacima (3)

Lijek	Utjecaj na metabolizam ili klinički učinak
SIPPS, TCA, MAO	povišena koncentracija u krvi zbog smanjenog metabolizma
benzodiazepini, barbiturati	pojačana sedacija i rizik od padova, moguća hipotenzija
litij	pojačan ekstrapiramidni sindrom pojačan rizik od delirija pojačan rizik od malignoga neuroleptičkog sindroma
antikolinergici	usporena gastrointestinalna resorpcija
karbamazepin	pojačana hepatotoksičnost klorzapina
karbamazepin, fenitoin, fenobarbital	snižen nivo u krvi zbog pojačanog metabolizma (manje izraženo za olanzapin i risperidon)
antacidi	usporena gastrointestinalna apsorpcija
cimetidin	povišena koncentracija u krvi zbog reduciranog metabolizma smanjena gastrointestinalna apsorpcija
eritromicin, kloramfenikol	povišena koncentracija u krvi zbog reduciranog metabolizma
propranolol	povišena koncentracija u krvi zbog reduciranog metabolizma hipotenzija
opioidi	povećana sedacija i hipotenzija
etanol	povećana sedacija
pušenje	reducirana koncentracija u krvi zbog pojačanog metabolizma

i suradljivosti pacijenta. Osim farmakoterapije, u liječenje osoba starije dobi s mentalnim poremećajem treba uključiti ostale intervencije - savjetovanje i potporu pacijenta i obitelji, psihosocijalnu terapiju i ostale intervencije. Glavni zadatak liječenja starijih osoba s mentalnim poremećajem jest poboljšanje kvalitete života i produljenje sposobnosti za samostalan život.

(Napomena: S obzirom na nedostatnost evidence-based konsenzusa na cjelokupnom području psihofarmakoterapije u starijih osoba s mentalnim poremećajima, u tekstu su navedene općenite preporuke prema dostupnoj literaturi).

Literatura

1. World Health Organization. Division of mental health and prevention of substance abuse. Psychiatry of the elderly. A consensus statement. Geneva, 1996.
2. HANLON JT, SCHMADER KE, BOULT C, ARTZ MB, GROSS CR, FILLENBAUM GG, RUBY CM, GARRARD J. Use of inappropriate prescription drugs by older people. J Am Geriatr Soc. 2002;50(1):26-34.
3. SADOCK BJ, SADOCK VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition Williams Wilkins on CD-ROM
4. The Bethlem and Maudsley NHS Trust 2001 Prescribing Guidelines. 6th edition. Martin Duniz, 2001.
5. LADER MH. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? Eur Neuropsychopharmacol. 1999;9 (Suppl 6):S399-405.
6. WORTELBOER U, COHRS S, RODENBECK A, RUTHER E. Tolerability of hypnotosedatives in older patients. Drugs Aging 2002;19(7):529-39.
7. MARTIN J, SHOCHAT T, ANCOLI-ISRAEL S. Assessment and treatment of sleep disturbances in older adults. Clin Psychol Rev. 2000;20(6):783-805.
8. BAZIRE S. Psychotropic drug directory 2000, Quay book, 2000.
9. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease and other Dementia of Late Life.
10. MARTINEZ-CANO H, de ICETA IBANEZ de GAUNA M, VELA-BUENO A, WITTCHEN HU. DSM-III-R co-morbidity in benzodiazepine dependence. Addiction. 1999; 94(1): 97-107.
11. KATZ DA, MCHORNEY CA. The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. J Fam Pract 2002;51(3):229-35.
12. BOEVE BF, SILBER MH, FERMAN TJ. Current management of sleep disturbances in dementia. Curr Neurol Neurosci Rep. 2002;2(2):169-77.
13. JOHNSON F, STEVENS T. Pharmacological interventions for sleep disorder in people with dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Library, Volume (Issue3), 2002.
14. WILSON K, MOTTRAM P, SIVANRANTHAN A, NIGHTINGALE A. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly. The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Library, Volume (Issue3), 2002.
15. The Expert Consensus Guideline Services. Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients.
16. AREAN PA, COOK BL. Psychotherapy and combined psychotherapy/pharmacotherapy for late life depression. Biol Psychiatry 2002;52(3):293-303.
17. SALZMAN C, WONG E, WRIGHT BC. Drug and ECT treatment of depression in the elderly, 1996-2001: a literature review. Biol Psychiatry. 2002;52(3):265-84.
18. GOODNICK PJ, JERRY J, PARRA F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. Expert Opin Pharmacother. 2002;3(5):479-98.
19. WAGSTAFF AJ, CHEER SM, MATHESON AJ, ORMROD D, GOA KL. Spotlight on paroxetine in psychiatric disorders in adults. CNS Drugs 2002; 16(6): 425-34.
20. WAGSTAFF AJ, CHEER SM, MATHESON AJ, ORMROD D, GOA KL. Paroxetine: an update of its use in psychiatric disorders in adults. Drugs 2002; 62(4): 655-703.
21. MacQUEEN G, BORN L, STEINER M. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders. CNS Drug Rev 2001;7(1):1-24.
22. ANDERSON IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. Br Med Bull. 2001;57: 161-78.

23. GREEN TD, REYNOLDS CF 3rd, MULSANT BH, POLLOCK BG, MILLER MD, HOUCK PR, MAZUMDAR S, DEW MA, KUPFER DJ. Accelerating antidepressant response in geriatric depression: a post hoc comparison of combined sleep deprivation and paroxetine versus monotherapy with paroxetine, nortriptyline, or placebo.
24. SOLAI LK, MULSANT BH, POLLOCK BG. Selective serotonin reuptake. In: Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. (eds.) Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002;180:396-404.
25. NOBLER MS, OLVET KR, SACKEIM HA. Effects of medications on cerebral blood flow in late-life depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2002;4(1):51-8.
26. SMITH D, DEMPSTER C, GLANVILLE J, FREEMANTLE N, ANDERSON I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002;180:396-404.
27. WAGSTAFF AJ, ORMROD D, SPENCER CM. Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs.* 2001;15(3):231-59.
28. WHYTE EM, MULSANT BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002;52(3):253-64.
29. HAKE AM. The treatment of Alzheimer's disease: the approach from a clinical specialist in the trenches. *Semin Neurol* 2002;22(1):71-4.
30. SAJATOVIC M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(9):865-73.
31. KINDERMANN SS, DOLDER CR, BAILEY A, KATZ IR, JESTE DV. Pharmacological treatment of psychosis and agitation in elderly patients with dementia: four decades of experience. *Drugs Aging.* 2002;19(4):257-76.
32. ZACCARA G, CORNAGGIA CM. The use of antidepressant and antipsychotic drugs in elderly epilepsy patients. *Epilepsia.* 2002;43 (Suppl 2):32-6.
33. BULLOCK R, SAHARAN A. Atypical antipsychotics: experience and use in the elderly. *Int J Clin Pract.* 2002 Sep;56(7):515-25.
34. ŠTRKALJ IVEZIĆ S, FOLNEGOVIĆ ŠMALC V, MIMICA N, BAJŠ BJEGOVIĆ M, MAKARIĆ G, BAGARIĆ A, KRPAŃ I. Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju. Dijagnostičke i terapijske smjernice za liječenje shizofrenije. *Liječ Vjesn* 2002.
35. NEUGROSCHL J. Agitation. How to manage behavior disturbances in the older patient with dementia. *Geriatrics.* 2002;57(4):33-7; quiz 40.
36. MADHUSOODANAN S, SINHA S, BRENNER R, GUPTA S, BOGUNOVIC O. Use of olanzapine for elderly patients with psychotic disorders: a review. *Ann Clin Psychiatry.* 2001;13(4):201-13.
37. BULLOCK R, LIBRETTO S. Risperidone in the treatment of psychoses in the elderly: a case report series. *Eur Psychiatry.* 2002;17(2):96-103.
38. SABLE JA, JESTE DV. Antipsychotic treatment for late-life schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2002;4(4):299-306.
39. TUNE LE. Risperidone for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 (Suppl 21):29-32.
40. CUTLER AJ, GOLDSTEIN JM, TUMAS JA. Dosing and switching strategies for quetiapine fumarate. *Clin Ther.* 2002;24(2):209-22.
41. WIRSHING DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 (Suppl 21):7-10.
42. SPINA E, SCORDO MG. Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly. *Drugs Aging.* 2002;19(4):299-320.